

第46回 臨床研究審査委員会 議事録

開催日時 : 2022年2月14日(月) 14時30分~16時30分

開催場所 : Web開催 (ZOOM使用)

出席者(委員) : 笹栗委員長、小柳副委員長、江頭委員、有信委員、野田委員、南谷委員、土井委員、真部委員、岡見委員

出席者(事務局) : 河原特任講師、河野係長、原田係員、原係員

ピアレビュー陪席 : 長崎大学病院臨床研究審査委員会

(委員) 福島 千鶴先生

(事務局) 中島 佐和子先生、天本 翔子先生、矢野 美喜様、齋藤 圭様、
青田 幸三様

- 議 題 : 1. 【新規申請】_KD2021006_局所進行直腸癌を対象とした術前化学放射線療法ならびに術前化学療法の有効性・安全性を検討する臨床第II相試験
研究代表医師: 大阪急性期・総合医療センター 賀川 義規
2. 【新規申請】_KD2021007_LOGIK2102 TTF-1陰性の進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対するカルボプラチン+nab-パクリタキセル+アテゾリズマブ併用療法の第II相試験
研究代表医師: 呼吸器科 岡本 勇
3. 【変更申請】_KD2021001_急性前骨髄球性白血病に対し ATRA と ATO を併用した寛解導入及び地固め療法 -JSCT APL2021-
研究代表医師: 九州医療センター 高瀬 謙
4. 【定期報告・変更申請】_KD2019010_レーザー前立腺蒸散術後に残存する過活動膀胱に対するビベグロンの有用性に関する検討
研究代表医師: 九州中央病院 関 成人
5. 【疾病等報告】_KD2021002_未治療多発性骨髄腫に対するダラツムマブ、レナリドミドおよびデキサメサゾン療法に治療奏効で層別化する地固め療法を用いた自家末梢血幹細胞移植の有効性と安全性を確認する第II相臨床試験 - JSCT MM20 -
研究代表医師: 遺伝子・細胞療法部 菊繁 吉謙
6. 【変更申請】_KD2019005_切除不能進行再発胃癌を対象としたニボルマブ早期導入の有効性と安全性を評価する単群II相試験
研究代表医師: 岐阜大学医学部附属病院 牧山 明資

7. 【変更申請】_20181008_FOLFOXIRI+BEV 治療後の切除不能進行・再発結腸・直腸癌への二次治療例に対する FOLFIRI+AFL 療法の有用性の検討臨床第 II 相試験
研究代表医師：消化管外科（2）安藤 幸滋

8. 【変更申請】_20181007_HER2 陽性進行・再発胃癌に対するトラスツズマブ BS「NK」と S-1+オキサリプラチン併用療法もしくはカベシタビン+オキサリプラチン併用療法に関する第 II 相臨床試験
研究代表医師：消化管外科（2）沖 英次

9. 【変更申請】_KD2021002_未治療多発性骨髄腫に対するダラツムマブ、レナリドミドおよびデキサメサゾン療法に治療奏効で層別化する地固め療法を用いた自家末梢血幹細胞移植の有効性と安全性を確認する第 II 相臨床試験 - JSCT MM20 -
研究代表医師：遺伝子・細胞療法部 菊繁 吉謙

10. 【変更申請】_KD2021005_未治療の高齢多発性骨髄腫に対する新規薬剤と自家移植を組み合わせたシークエンス治療を固定期間で行う有効性・安全性を検証する多施設共同第 II 相試験 -JSCT EMM21 -
研究代表医師：遺伝子・細胞療法部 菊繁 吉謙

11. 【変更申請】_ KD2021005_ FLT3-ITD 陽性の再発又は難治性急性骨髄性白血病を対象とした、キザルチニブの耐性メカニズム及び有効性を評価する第 II 相臨床試験
研究代表医師：唐津東松浦医師会医療センター 原田 実根

※審査意見業務に参加できない者が、委員会の求めに応じて意見を述べた場合は、審議案件ごとの審査意見業務への関与に関する状況：

【 審議課題 1 】（新規申請）

局所進行直腸癌を対象とした術前化学放射線療法ならびに術前化学療法の有効性・安全性を
検討する臨床第Ⅱ相試験

（本学研究責任医師 消化管外科（2）安藤 幸滋医師よりご説明いただいた。）

説明者：それでは、研究計画書に沿って説明を致します。

直腸癌は日本でかなり増えてきている癌になりまして、今後は第 1 位になるのではないかと
と言われております。直腸癌は罹患者数が増加しており、大腸癌の 3 分の 1 を占めておりま
す。

日本における直腸癌の標準治療とその後の補助化学療法ですが、こちらの局所再発率は高
く、10%以上になっております。欧米では、術前に化学放射線療法を行ってから手術をする
といわれておりまして、本邦でもその方法が増えてきており、局所再発率は 5-7%と良好にな
ってきております。

しかしながら、その後の遠隔再発（肝臓や肺に再発）が 2~3 割と言われております。この原
因としましては、術後補助化学療法のコンプライアンスの悪さであると言われております。
そこで、術前の化学放射線療法の後に、全身の化学療法を行って手術に臨む方が良いだろう
ということで、この TNT 療法（Total neoadjuvant therapy）が行われております。

この結果として、研究計画書 5 ページにメタアナリシスシステムティックレビューがござ
います。TNT と術前化学放射線療法のシステムティックレビューを行いましたところ、TN
T では OS の延長をもたらしていたということで、欧米では TNT 療法が一般的になりつつあ
ります。本邦では、術前の CRT のみが広がりつつありまして、TNT という方法が広まって
おりませんので、是非とも広めていきたいということでこの試験を企画致しました。

研究計画書 2 ページをご覧ください。研究の方法になりますが、術前に化学放射線療法を
50.4Gy とカペシタピン 1600mg/m²を放射線照射日に服用していただきます。その後 2 週間
から 1 か月空けて、全身の化学療法としてカペシタピンとオキサリプラチンの治療を 4
コース行います。その後 3 週間から 2 か月空けて手術を行う予定としております。

主要評価項目は病理学的完全奏功（pCR）割合、副次評価項目は記載しているとおりの内容
になります。予定症例数は 27 例としておりまして、技術専門員からのご意見を踏まえ設定し
直しております。この根拠については 8 ページに記載しておりますが、統計家の先生にも確
認していただきまして 27 例で実施しようと考えております。以上です。よろしくお願
い致します。

イ 1：ご説明ありがとうございました。技術専門員からも意見をいただいております、意見と回
答等対応については、資料に添付してございます。黒字が技術専門員からのご意見、赤字は研
究者からの回答になります。

それでは委員の先生方からご意見などございましたらお願い致します。

イ 4：非常に詳細な計画書をありがとうございました。説明文書 3 ページ 第 3 パラグラフ「この術前化学放射線療法+手術（術前全治療）～転移が抑えられたとの結果でした。」とありますが、ここは患者さんが一番知りたいデータなのではないかと思しますので、具体的な数字で示すことが可能ならば加筆していただいた方が良いと思います。

説明者：はい。先ほども申し上げたメタアナリシスの結果を数字で加筆したいと思います。

イ 4：もう 1 点、説明文書 2～3 ページにかけて、図 1、図 2、図 3 と非常にわかりやすく記載されています。図 1 が日本での標準治療を、図 2 は欧米での治療、図 3 が今回提案される治療法だと思うのですが、これだけでは患者さんがわかりにくいと思しますので、それぞれの図が何を示しているのかを記載していただくと良いと思います。

説明者：ありがとうございます。わかりやすく記載を致します。

イ 1：他にはいかがでしょうか？

ハ 1：説明文書 16 ページ 10 項ですが、この研究に用いる治療方法は、この臨床研究に参加しない方は受けられないという理解でよろしいのでしょうか。

説明者：この TNT という治療法は、本邦ではまだ安全性が確立しておりませんので、臨床研究に則って行わなければならないと考えております。③の治療は現在も行っているのですが、これを手術前に持つてくることで手術の成績が良いかどうかはわかりませんし、臨床研究に参加していただかないと安全に治療ができないと考えておりますので、参加されない患者さんには行いません。

ハ 1：では、臨床研究に参加しなかった場合でも、厳密に言えばこの治療を受けることは可能ということですか？

説明者：可能といえれば可能ですが、安全性が確立していないため、我々医師としては難しいと思っています。責任が持てないということもあります。安全性もわからない状況の中、日常診療で行うことは患者さんにとっても不利益になってしまいますので、ここで我々がきちんとデータを出して、この治療の有効性を示したうえで、今後の日常診療につながることを願って研究を行います。

ハ 1：ありがとうございました。

イ 1：他にはいかがでしょうか？

ロ 1：説明文書 15 ページ 8 項に「標準治療と同じくらいの効果があることを期待しています。」とありますが、ここは何を以て同じくらいの効果があると理解したらよいのでしょうか。研究計画書 8 ページを見ますと「診療上、経済上の特別な利益は生じない。」と記載されていますので、整合していないことになります。

説明者：研究計画書に記載している「特別な利益」というのは「研究に参加するからと言って参加協力費のような費用はありません」という意味で記載をしたのですが、このままでは誤解を生じる可能性がありますので、訂正したいと思います。

ロ 1：ありがとうございます。

説明者：説明文書の方は、まだ本邦での結果がわからない状況で、この研究の結果を待ってからということになりますので、「同等」という表現しかできません。我々としては同等以上の結果が出ることを期待しているのですが、日本でのデータが不足しておりますのでこの記載として

おります。

ロ 1：外国の実績は…

説明者：欧米の実績では、術前にすべての治療を行って手術に臨むという方が生存率も伸びておりますし、合併症も少ないと言われておりますので、標準治療よりは良いと思っておりますが、そこまで記載して良いのかと悩みまして、このような記載に致しました。

ロ 1：エビデンスがあるかないかだと思います。よろしくお願い致します。

ロ 1：もう1点、同意書の下部に「本人の同意の下で立会人でも可」とあります。ここはあくまでも本人の署名になるので不要ではないでしょうか。

説明者：はい。そこは削除致します。

ロ 1：お願い致します。

イ 1：ありがとうございます。他にはいかがでしょうか？

ハ 3：説明文書1ページ2項で、「これまでに治療を受けたことがない患者さんを対象としています。」とありますが、ここの「治療」というのはどういう治療でしょうか。

説明者：はい。今回対象としている直腸癌の治療ということになります。例えば、高血圧の治療を受けている方が参加できないというようなことではありません。わかりやすく修正したいと思います。ありがとうございます。

イ 1：他にはいかがですか？

ハ 1：説明文書18ページ13項の研究費についてですが、助成金に応募した結果採択されたうえで実施となるのではないのでしょうか。

説明者：はい。こちらはすでに応募しておりまして、この研究が開始される前には結果が出ていると思っております。

イ 1：これはどこの助成金ですか？

説明者：癌治療学会です。

イ 1：それも加筆された方が良いかもしれません。

説明者：わかりました。

ハ 1：説明文書6ページに、発生すると致命的となり得る合併症について記載されていますが、発生頻度も記載した方が良いと思いました。

説明者：はい。記載致します。ありがとうございました。

ハ 1：細かいことですが、12ページの除外基準に、「妊娠を希望される方（男性を含む）」とあります。確かにこのとおりでと思うのですが、研究参加期間ということを明記された方が良いでしょうに思います。

説明者：はい。大事なご指摘をありがとうございました。

イ 1：ありがとうございます。他にご意見はございますか？

ハ 2：説明文書3ページ下から5行目に「二つの治療について直接比較したことがないため」と記載されています。そのため、「これは2群に分けて実施するのだろう」と思うのですが、実際には単群で違和感が生じました。さらに読み進めていくと、16ページ10項③の治療

も科学的な根拠が十分ではなく、治療効果もはっきり証明されていないと記載されていますが…

説明者：①～③全部が標準治療になりますが、①が標準治療という表現がおかしいので修正致します。

ハ 2：理解致しました。ありがとうございました。

説明者：直接比較の部分についても、文章を練ってわかりやすく記載致します。

ハ 2：よろしく願い致します。もう 1 点、13 ページに「実臨床」という文言がでてきますが、患者さんにはわかりにくいと思います。

説明者：日常診療というように表現を改めたいと思います。

ハ 2：資料に記載はあるのですが、手術後にはどのような治療を行うのですか？

説明者：リンパ節転移を含めて直腸癌がどのくらい進行しているのかを確認します。リンパ節転移があれば再発率が高くなりますので、手術後には術後の補助化学療法をお薦めすることとしております。

ハ 2：わかりました。最後に利益相反のことですが、一部の先生方は COI 有で、その対応として研究計画書・説明文書に記載するとなっているのですが、おそらく記載されていないと思います。

説明者：はい。記載致します。申し訳ございません。

ハ 2：以上です。ありがとうございました。

イ 1：ご指摘ありがとうございました。他にはいかがでしょうか？

イ 1：今回のプロトコルというのは、欧米で行われた Study と同じなのでしょうか。それとも少し短くなったりしているのでしょうか。

説明者：ありがとうございます。実際に欧米で多く行われているのは、短期の放射線治療です。5×5Gy の後に、全身化学療法を 6 コース行うのが一番多いのですが、実際に化学放射線療法 50.4Gy とカペシタビンの CAPOX 療法を行うという報告はほとんどありません。

以前、国内の 100 施設ほどに対して、術前治療をどうしているかというアンケートを行いましたところ、化学放射線療法 50.4Gy の後に CAPOX 療法を行って、術後化学療法を行うという施設がほとんどでした。欧米のように、5×5Gy の短期の放射線療法というのは、日本では浸透していない状況です。

そのため、50.4Gy とカペシタビンの後に CAPOX 療法を行うことは、日本ではあまり抵抗なくできるのではないかと考えております。海外では、1～2 本ほど日本と同じような内容で実施されていることが報告されておりますが、先ほども申し上げましたように欧米では短期の放射線治療が主ですので、この治療は日本では初めてではないかと思えます。

イ 1：わかりました。ありがとうございました。

イ 1：概ね皆様のご意見くださったことだと思えますが、他にご意見はございますか？

イ 2：特にありません。

イ 3：特にありません。

イ 5：特にありません。

イ 6：特にありません。

- ハ 1：特にありません。
ハ 2：特にありません。
ハ 3：特にありません。
ロ 1：特にありません。
ロ 2：特にありません。
イ 1：それでは以上と致します。ありがとうございました。
説明者：ありがとうございました。

（説明者退出後）

- イ 1：技術専門員評価書とそれに対する回答も読ませていただきましたが、適切に回答されていると思えました。修正点がいくつかありますので、継続審査とさせていただくことでよろしいでしょうか？
全 員：はい。
イ 1：ありがとうございました。

以上

「継続審査」 賛成：9 反対：0 棄権：0

イ：医学又は医療の専門家 ロ：法律に関する専門家又は生命倫理に関する識見を有する者 ハ：一般の立場の者

【 審議課題 2 】（新規申請）

LOGIK2102 TTF-1 陰性の進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対するカルボプラチン+nab-パクリタキセル+アテゾリズマブ併用療法の第 II 相試験

（研究分担医師 呼吸器科 白石 祥理医師よりご説明いただいた。）

説明者：研究計画書 2 ページから説明させていただきます。本研究のシェーマでございます。Ⅲ・Ⅳ期・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌で TTF-1 陰性の方を対象として、前向きに登録しまして、本試験薬であるカルボプラチン+nab-パクリタキセル+アテゾリズマブの化学療法と免疫チェックポイント阻害薬を併用する治療を行う試験になります。目的は、TTF-1 陰性と非扁平上皮非小細胞肺癌に対する本レジメンの有効性を評価することです。Primary endpoint は無増悪生存期間、Secondary Endpoint は全生存期間、奏効割合等記載しているとおりです。

適格基準に関しましては、TTF-1 が陰性であるということ以外は、進行期の非小細胞肺癌の抗がん剤の適格性と類似したもので、特別なことは設定しておりません。そういった方々の治療を行って、効果を見ていきたいということです。

予定登録数は 52 例とし、登録期間が 2 年間、観察期間を登録後 1 年間、報告に 1 年として計 4 年の研究期間としております。

試験の運用につきましては、試験に用いますアテゾリズマブの製造販売業者である中外製薬株式会社様よりご協力いただきますので、特定臨床研究に該当します。

研究計画書 11 ページをご覧ください。進行期の非扁平上皮非小細胞肺癌の標準治療には、免疫チェックポイント阻害薬単剤もしくは免疫チェックポイント阻害薬と抗がん剤の併用療法がございます。今回の、カルボプラチン+nab パクリタキセル+アテゾリズマブも標準治療の一つとして挙げられているレジメンでございます。ただ今回は、このレジメンを TTF-1 陰性の方に絞って治療していきます。

TTF-1 は、甲状腺のところから見つかった転写因子で、甲状腺由来の細胞や肺由来の細胞で陽性になることがわかっています。腺癌と言ってもたくさんございますが、その中でも肺癌かそれ以外か、ということで、古くは 1990 年代からよく使われている免疫染色のマーカーでございます。

腺癌の方が皆陽性になるわけではなくて、70~80%が陽性、残りの 20%は TTF-1 陰性です。その TTF-1 に着目して、TTF-1 陰性の非小細胞肺癌はどのような方々かといいますと、いくつかの報告において、TTF-1 陰性の方々にはキートラックの抗がん剤の一つであるペメトレキセドが肺癌ではよく使われますが、それを使っても効果が上がりにくいとされています。もう 1 つはレトロの研究、そして第Ⅲ相試験の一部の方を対象としたサブグループ解析で示されている現状がございます。

これらのデータというのは、免疫チェックポイント阻害薬が入ってくる前の時代のデータでした。九大と久留米大学で協力を致しましてそのデータを見ますと、mPFS が 7 ヶ月くらい期待できるのですが、TTF-1 陰性の方々にペメトレキセドベースの化学療法と免疫チェックポイント阻害薬を併用すると、4.8 ヶ月ということで mPFS がかなり短かったということがわかりました。

これらを背景にして、私たちは、TTF-1 陰性の方々には、ペメトレキセド以外を使うような抗がん剤の併用療法が良いのではないかと仮説をし、この研究を立案致しました。

TTF-1 陰性の方にペメトレキセドを使わない治療というのは他にもあります。IMpower150 というレジメンで、カルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ+アテゾリズマブも選択肢として挙げられるのですが、血管新生阻害薬のベバシズマブを使うとなると、咯血のリスクがあったり、実際に肺癌全体に対しては 3 分の 1 ほどにしか使えないということがございまして、それよりも汎用性の高い本レジメンを採用しようと考えました。

エンドポイント設定の根拠と研究デザインですが、今回は TTF-1 陰性の方を前向きに登録する単群の第Ⅱ相試験です。このような試験はこれまで行われておらず、どの程度患者さんを登録できるのかという懸念がございました。本来比較試験を行う方が良いのですが、それは難しい可能性があるとして、まずは単群でやってみようということになりました。

登録の見込みについてですが、九大呼吸器科では、非扁平上皮非小細胞肺癌全体では 1 年間で 50 例ほどの新規治療例がございます。その中で 8 割が TTF-1 陽性なので、陰性の方は残りの 20%で 10 人となります。実際の患者さんの中で研究に参加していただける方を半数とすると、九大で 5 人ほど登録できると思っています。合計 30 施設にご参加いただきますが、2 年間で 52 例は登録できるだろうと考えております。

患者さんに予想される利益については、ペメトレキセドが効きにくい患者さんにとってこの

レジメンは良い可能性があります、それが証明されていないためこの試験を行うこととしております。このことから明確に利益があるとは言えない状況です。

危険性と不利益については、このレジメンは保険ですでに認められている治療のひとつですので、それに伴う副作用がございます。

まとめになります、TTF-1 陰性とは、ペメトレキセドという抗がん剤が効きにくい対象でございまして、ペメトレキセドを使わない治療法を届けられるようになればと思ひ、この研究を立案致しました。以上です。

イ 1：ご説明ありがとうございました。こちらも技術専門員の評価書が提出されておまして、回答もいただいております。これらを踏まえてご意見やお気づきのことなどございましたらご発言下さい。

イ 3：説明文書 11 ページに各薬剤の副作用について記載がございまして、発現頻度を加筆した方が良いと思ひます。それと、この治療に参加すると、標準的な治療を受けられないということになるのでしょうか。

説明者：今回のレジメンも標準治療の一つですので、この試験に参加して治療を受けることも標準治療ですし、参加せずに他の免疫チェックポイント阻害薬の併用療法を受けられることも標準治療になります。発現頻度は記載致します。

イ 3：わかりました。

イ 1：TTF-1 陽性や陰性にかかわらず、この治療を実施してきた経験はあるのですか？

説明者：はい。ございます。TTF-1 はあまり問題視されずに治療が行われていたというのが、肺癌治療の歴史になります。

イ 1：ありがとうございます。他にはいかがでしょうか？

イ 5：研究計画書 3 ページのドライバーミューテーションについて教えて下さい。適格基準として、EGFR 遺伝子変異が陰性で、それ以外のドライバーミューテーションが陰性または不明とありますが、陽性であった場合にはどういう治療の可能性があるのでしょうか。陰性または不明という意味がわかりませんでした。

説明者：ありがとうございます。EGFR でも ALK や ROS1 でも全部それぞれの融合遺伝子や遺伝子変異が見つかったら、それに対する分子標的薬というのが標準治療になってきます。ただ、肺癌の診療の問題点として、たくさんの組織量を採れないということがございます。どうなるかと言いますと、細胞を採取して癌だと診断がついても、EGFR に関してはすごく量が少なくても検査ができます。ところが、他の ALK や ROS1、BRAF 等ですと、調べなければならぬ遺伝子が 7~8 個のありますが、その遺伝子を全て調べるのができない場合がございます。その場合には、陰性とみなして、通常の抗がん剤と免疫チェックポイント阻害薬の併用で治療することが現在の治療です。ここでいう陰性または不明というのは、陽性の場合は分子標的薬を使用した治療になりますが、検査をしても検査がうまくいかずに不明という場合や、組織量が不足して検査自体ができないという場合を想定しております。

イ 5：その場合ですと、これらのいずれかが陽性であった場合は除外するという書き方ではいけないのでしょうか。適格基準に含めるというのは…

説明者：少しややこしいところは、先ほど申し上げました EGFR は調べないというのは、実は肺癌の中で EGFR は非常に weight が大きくて、腺癌で禁煙者であれば 5 割くらいの方が陽性にな

るものです。このEGFRを調べずに治療を選択するというのは、ほとんどされていない…

イ 5：そういうことではなくて、EGFR陰性は適格基準で、他のドライバーミューテーション陽性は除外基準ということですか？

説明者：そのような書き方でも良いのかもかもしれませんが、ドライバー遺伝子はまとめて記載をしておいた方がわかりやすいということがあります。

イ 5：「不明」という点がどうしても気になりましたのでご検討下さい。

説明者：わかりました。

ハ 1：TTF-1が陰性か陽性かということは、必ず調べるものなのでしょうか。

説明者：現状としては、全てを調べてはおりません。治療を選択するためというよりは、肺癌なのかどうかという目的でTTF-1が検査されております。

全国的な平均ははっきりしませんが、肺癌のうち3割くらいの方がTTF-1の検査をされているのではないかと思います。一方で、これが陰性であっても陽性であっても治療方針は影響していませんので、その情報は患者さんにはおそらく届いていないと思います。

ハ 1：そうですか。これは体質のようなもので、陰性になったり陽性になったり変化するものではありませんよね？

説明者：はい。違います。できた癌組織の性質によります。

ハ 1：一般の患者さんにはわかりにくいように思いますので、TTF-1をわかりやすく説明ができればよいのではないかと思います。もう1つ、同意を取得する時点では、既に陰性であるということがわかっているのでしょうか。

説明者：陰性の方にしかこの説明はされません。

ハ 1：そうですか。それはこの研究のために調べるのではなく、陰性とわかった方に対してこの研究をお勧めするというのでしょうか。

説明者：はい。後者になりまして、陰性とわかった方々に対して考えております。実際にTTF-1の検査は、各病院の病理の先生方の考え方によって、全員検査する施設や、本当に肺癌かわからないかに絞って検査する施設があります。

ハ 1：ありがとうございます。ここは説明文書3ページ5項3)の記載と整合しないように思います。

説明者：確かに整合しておりませんので修正致します。

ハ 1：よろしくお願ひ致します。以上です。

イ 1：ご指摘をありがとうございました。他にはいかがでしょうか？

ロ 1：説明文書10ページ11.1項ですが、第3パラグラフ末尾から「効果が高いことが期待されています。そのため、この研究に」とありまして、研究への参加を誘導しているようにも読めます。

第2パラグラフには「今までの治療よりも良好な治療効果であったことが…」とポジティブに記載されていますが、最後に「必ずしもお約束できるものではありません」とネガティブな表現になっています。もう少し客観的に、慎重に記載された方が良いように思いました。

説明者：誘導しているつもりはなかったのですが、どのように書いたらよろしいでしょうか。その部分を全て削除した方が良いでしょうか。

ロ 1：削除ということではなくて、今までの治療よりも良好な効果であったという点は、エビデンスに基づくものですか？

説明者：はい。それは報告がございましたので事実です。

ロ 1：がんの進行を遅らせることが期待されるという点や効果が高いことが期待されているという点についてはいかがですか？

説明者：これだけではないのですが、抗がん剤の免疫チェックポイント阻害薬の治療というのは、がんの進行を遅らせる効果がありますので、そのことを書いております。

効果が高いという記載につきましては、レトロ研究の結果から期待されていますが、はっきりとはわかっていないのが現状です。

ロ 1：この部分の記載は再度検討していただき、この研究に参加していただきから 2 行を削除していただき、より良好な治療効果が得られる可能性があるが、約束できないという点を強調した方が良いのではないのでしょうか。

説明者：わかりました。そのように検討致します。

ロ 1：別の質問ですが、研究計画書 15.3 項に COI について記載があります。ここの記載については別の様式で確認できるのでしょうか。

説明者：COI 状況につきましては、COI 様式でも申告をしておりますが、共通別紙 3 利益相反の状況という資料を提出しております、そちらで開示を記載しております。

ロ 1：研究代表医師のみということですね？

説明者：はい。そのとおりです。

ロ 1：わかりました。ありがとうございました。

イ 1：他にご意見はございませんか？

ハ 2：実施計画にカルボプラチンが適応外と記載がありますが、これは正しいのでしょうか。

説明者：カルボプラチンは、肺癌に対しては体表面積当たり 300~400mg/m²を投与すると添付文書に規定されています。日常診療や他の臨床試験でもそうなのですが、AUC に基づいて投与量が設定されています。AUC に基づいて投与量を設定すると、承認はされているけれど適応外の用法用量であるということになります。実は、55 年通知に基づいてずっと以前より保険適用内で使用している抗がん剤ですが、ここでの記載はこのような記載にするしかないというところです。

ハ 2：わかりました。あと、同意書の「記名・捺印」が気になりました。

説明者：これまでもこのようなかたちで研究を行ってきました。自署だけでも良いのですが、自分で書けない場合を想定して残しているような状況です。ほとんど方からは署名だけいただいているのが現状なので、おっしゃるとおりかもしれません。

ハ 2：わかりました。以上です。

イ 1：これはどうなのでしょう。

事務局：ほとんど自署になっているように思います。

イ 1：それでよいと思います。

説明者：それでは記名・捺印は削除致します。

イ 1：ありがとうございました。

イ 2：カルボプラチンの AUC の件ですが、AUC を指標にして臨床研究を実施できないという理解でよろしいですか？

説明者：特定臨床研究の中では、承認内のものとそれ以外に分けられますが、今回の研究に関してはそれ以外の分類になってしまいます。そうなりますと厳しい基準での実施になるのですが、研究自体はできますがハードルが上がるということになります。

イ 2：わかりました。もう 1 点、研究計画書 12 ページにパクリタキセルとアテゾリズマブは投与量が明記されているのですが、カルボプラチンの AUC₆ とは何でしょうか。

説明者：腎臓のクレアチニンクリアランスの値を採血の結果から導きます。その値は腎機能を反映するもので、それをベースにして投与量を決めた方が患者さん個人間の差が減るということがわかっています。そのため、世界的にも AUC で投与量を決めるということがスタンダードになります。

イ 2：AUC は投与量を表しているということでしょうか。

説明者：はい。投与量になります。

イ 2：わかりました。ありがとうございました。

イ 3：研究計画書 11 ページ下から 3 行目に、簡便性からペメトレキセドベースレジメンが TTF-1 発現関連なく処方されているとありますが、実際に九大病院ではどうされているのでしょうか。

説明者：今はレトロ研究の結果しかないのですが、一部の患者さんには今回の試験治療を TTF-1 陰性の日常診療でも行っています。比率では 10 分の 1 の患者さんが nab パクリタキセルの治療を行っているという状況だと思います。

イ 3：実際にペメトレキセドを使用する方よりも、カルボプラチンやパクリタキセルを使用した方が効果が高いという実感やエビデンスはあるのでしょうか。

説明者：海外での臨床試験では、TTF-1 陰性の方にペメトレキセドを用いた場合はほとんど効いておらず、悪い結果となっております。今回の試験治療につながっているということでございます。

イ 3：わかりました。ありがとうございました。

イ 1：今のお話ですが、TTF-1 陰性の場合に、ペメトレキセドが効きにくいという理由がある程度想像できているのでしょうか。

説明者：実際のところあまりわかっておりません。チミジニルシンターゼ（TS）というペメトレキセドのターゲットになるところですが、それは TTF-1 陽性の方はもともと低いので、ペメトレキセドを使用すると抑えられるということを知っていますが、証明はされていません。

イ 1：ありがとうございました。

イ 1：最後に、この課題は別の CRB で審議されていますよね？

説明者：はい。そのとおりです。

イ 1：数か月前に審査されて不承認になっている課題ですね。今日のご説明を聞いた限りでは、特に大きな問題はないように思いましたが、どのような理由で不承認になったのでしょうか。また、それに対してどのように改善されたのでしょうか。参考までに教えていただきたいと思えます。

説明者：我々としては、弁明の余地もなく不承認となってしまった印象です。先ほど資料でお示したレトロのデータがございまして、基本的にはそれをもとに前向きな試験をやっているという考えでした。まだそのうちの一部に入っていますが、当院に久留米大学からのデータを集めまして、免疫チェックポイント阻害薬が入っている今の実診療ですと、TTF-1 陰性の方への治療効果はどの程度のだろうと調べている途中で、論文を作成しているところです。指摘としては、その研究の結果を待ってからにしろということでした。さらに、論文が publish されるまで待ってから実施するようにとのご意見でした。それが一番の理由であった

と理解しています。

イ 1：TTF-1 陰性の方を対象とした別の研究があるのですね？

説明者：はい。

イ 1：レトロなのですか？

説明者：はい。レトロです。

イ 1：免疫チェックポイント阻害薬の効果を見ているということですね。

説明者：免疫チェックポイント阻害薬と抗がん剤の効果を見えています。多施設共同で現在実施中です。

イ 1：それが一番大きな理由ですか？

説明者：そのように思っています。

イ 1：わかりました。他にご意見はございませんか？

全 員：はい。

イ 1：それでは以上といたします。ありがとうございました。

説明者：ありがとうございました。

（説明者退出後）

イ 1：それではご審議をお願い致します。

イ 1：本件は他のCRBで不承認となった課題でした。他にも理由はあるのですが、先ほどおっしゃった理由が一番大きな理由だったということですね。

同じような患者さんに対して、免疫チェックポイント阻害薬が有効かということを経済スベクティブに見ていく研究が現在も続いているということで、それが終了してから実施するようという指示があったようです。

どの程度問題になるかはわかりませんが、全体的に追加のご意見などございましたらお願い致します。

イ 2：特にありません。

イ 3：特にありません。

イ 5：特にありません。

イ 6：特にありません。

ハ 1：特にありません。

ハ 2：特にありません。

ハ 3：特にありません。

ロ 1：特にありません。

ロ 2：特にありません。

イ 1：いずれにせよ修正点がいくつかございますので、継続審査としたいと思いますよろしいでしょうか？

全 員：はい。

イ 1：可能な限り情報を集めて調べさせていただきたいと思います。以上といたします。ありがとうございました。

以上

「継続審査」 賛成：9 反対：0 棄権：0

イ：医学又は医療の専門家 ロ：法律に関する専門家又は生命倫理に関する識見を有する者 ハ：一般の立場の者

【 審議課題 3 】（変更申請）

急性前骨髄球性白血病に対し ATRA と ATO を併用した寛解導入及び地固め療法 -JSCT A PL2021-

（研究代表医師 九州医療センター 高瀬 謙医師より変更内容についてご説明いただいた。）

説明者：本研究で使用しております医薬品の三酸化二ヒ素 ATO の、投与容量単位の誤記修正の研究計画書改訂についてご説明いたします。

ATO の投与容量単位を、“ mg/kg ”と記載すべきところを、“ mg/m² ”と、研究計画書の一部箇所で誤記がありましたので、正しく修正をし研究計画書を改訂致します。

mg/kg を mg/m² で薬剤の投与量を計算すると、総投与量が 約 30 分の 1 の量となることから、本研究開始直後に誤記と判明いたしまして、直ちにメモランダムを作成し、参加施設の研究責任医師・研究分担医師に誤記であることを周知し、その後も機会あるごとに、誤記の周知を実施しております。

症例の登録がある都度、念のために登録医師に ATO 投与容量単位の誤記を周知しております。これまでに 13 症例の症例登録がありましたが、ATO が mg/m² で投与されている症例はありません。

この変更と併せまして、異動に伴う研究事務局担当者の所属変更と、九大病院における研究責任医師の変更、そして新たに宮崎大学医学部附属病院様の追加を申請しております。

以上です。よろしくお願い致します。

イ 1：ありがとうございます。単位の誤記ということですが、これに従って投与した患者さんはおられますか？

説明者：いいえ、おりません。

イ 1：これは 0.15mg/m² が間違っているのですね。/kg が正しいとすると、変更前に従って投与すると非常に少なくなるということですね。

説明者：ものすごく少なくなります。

イ 1：患者さんへの投与はないということわかりました。他には異動に伴う変更ですね。

説明者：はい。

イ 1：ご質問やご意見などございましたらお願い致します。

事務局：本件は事前に確認を致しました。先ほどご説明いただきましたが、ATO が誤記の単位のまま投与された例はなく、この変更申請に至るまでの間はメモランダムにて参加機関に周知することで対応されています。当初、不適合を疑う案件ではございましたが、現状の対応と患者さんへ影響が及んでいないことから、誤記修正の変更申請となっております。

イ 1：はい。

イ 1：他にはよろしいでしょうか？

イ 2：特にありません。

イ 3：特にありません。

- イ 5：特にありません。
イ 6：特にありません。
ハ 1：特にありません。
ハ 2：特にありません。
ハ 3：特にありません。
ロ 1：特にありません。
ロ 2：特にありません。
イ 1：それでは以上と致します。ありがとうございました。

（説明者退出後）

- イ 1：本件は承認でよろしいでしょうか？
全 員：はい。
イ 1：ありがとうございました。

以上

「承認」 賛成：9 反対：0 棄権：0

イ：医学又は医療の専門家 ロ：法律に関する専門家又は生命倫理に関する識見を有する者 ハ：一般の立場の者

【 審議課題 4 】（定期報告・変更申請）

レーザー前立腺蒸散術後に残存する過活動膀胱に対するビベグロンの有用性に関する検討
（定期報告・変更申請について、資料に沿って事務局より報告を行った。）

本件は、2 回目の定期報告および研究分担医師変更に伴う変更申請である。

定期報告対象期間中に報告対象となる疾病等や不適合の発生はなく、研究者の利益相反状態にも変更がない旨の報告であった。

また、異動に伴う研究分担医師 1 名の削除について報告を行った。

本件は、委員全員の賛成を得て承認された。

以上

「承認」 賛成：9 反対：0 棄権：0

【 審議課題5 】（疾病等報告）

未治療多発性骨髄腫に対するダラツムマブ、レナリドミドおよびデキサメサゾン療法に治療奏効で層別化する地固め療法を用いた自家末梢血幹細胞移植の有効性と安全性を確認する第II相臨床試験 - JSCT MM20 -

（疾病等報告について、資料に沿って事務局より報告を行った。）

本件は、2つの参加機関において発生した疾病等報告である。1例目は当該事象発現後、適切な処置と治療により回復していることから、研究計画書改訂や登録一時停止、研究中止等の必要はないと判断された。2例目についても、当該治療においては一定頻度で起こり得る事象であり、速やかに適切な処置と治療を行ったことにより早期回復していることから、対応については1例目と同様の判断であった。いずれの症例も、定期報告時の報告事項として取り扱われる旨報告を行った。

以上

「承認」 賛成：9 反対：0 棄権：0

【 審議課題6 】（変更申請）

切除不能進行再発胃癌を対象としたニボルマブ早期導入の有効性と安全性を評価する単群II相試験

（変更申請について、資料に沿って事務局より報告を行った。）

本件は、参加機関における研究責任医師及び研究分担医師の変更である。関連資料を確認し、本件は委員全員の賛成を得て承認された。

以上

「承認」 賛成：9 反対：0 棄権：0

【 審議課題7 】（変更申請）

FOLFOXIRI+BEV 治療後の切除不能進行・再発結腸・直腸癌への二次治療例に対する FOLFIRI+AFL 療法の有用性の検討臨床第II相試験

（変更申請について、資料に沿って事務局より報告を行った。）

本件は、参加機関における研究分担医師削除に伴う変更である。関連資料を確認し、本件は委員全員の賛成を得て承認された。

以上

「承認」 賛成：9 反対：0 棄権：0

【 審議課題8 】（変更申請）

HER2 陽性進行・再発胃癌に対するトラスツズマブ BS「NK」と S-1+オキサリプラチン併用療法もしくはカペシタビン+オキサリプラチン併用療法に関する第II相臨床試験

（変更申請について、資料に沿って事務局より報告を行った。）

本件は、参加機関における研究責任医師、研究分担医師の変更および研究期間延長等に伴う変更申請である。関連する書類を確認し、本件は委員全員の賛成を得て承認された。

以上

「承認」	賛成：9	反対：0	棄権：0
------	------	------	------

【 審議課題9 】（変更申請）

未治療多発性骨髄腫に対するダラツムマブ、レナリドミドおよびデキサメサゾン療法に治療奏効で層別化する地固め療法を用いた自家末梢血幹細胞移植の有効性と安全性を確認する第II相臨床試験 - JSCT MM20 -

（変更申請について、資料に沿って事務局より報告を行った。）

本件は、参加機関における管理者許可取得、参加機関追加に伴う変更申請である。2機関が追加となったため、利益相反様式や分担医師リストを確認した。本件は委員全員の賛成を得て承認された。

以上

「承認」	賛成：9	反対：0	棄権：0
------	------	------	------

【 審議課題10 】（変更申請）

未治療の高齢多発性骨髄腫に対する新規薬剤と自家移植を組み合わせたシークエンス治療を固定期間で行う有効性・安全性を検証する多施設共同第II相試験 -JSCT EMM21 -

（変更申請について、資料に沿って事務局より報告を行った。）

本件は、参加機関における管理者許可取得、参加機関追加に伴う変更申請である。3機関が追加となったため、利益相反様式や分担医師リストを確認した。

委員より、利益相反申告資料に一部不整合の箇所がある旨指摘があった。

委員会後研究者へ確認を行い、誤記である旨が確認されたため、本件は簡便な審査での対応とすることとした。

以上

「継続審査（簡便な審査）」	賛成：9	反対：0	棄権：0
---------------	------	------	------

【 審議課題 11 】（変更申請）

FLT3-ITD 陽性の再発又は難治性急性骨髄性白血病を対象とした、キザルチニブの耐性メカニズム及び有効性を評価する第Ⅱ相臨床試験

（変更申請について、資料に沿って事務局より報告を行った。）

本件は、参加機関の追加に伴う変更申請である。1 機関が追加となったため、利益相反様式や分担医師リストを確認し、本件は委員全員の賛成を得て承認された。

以上

「承認」 賛成：9 反対：0 棄権：0

※第 46 回本委員会は、厚生労働省 CRB ピアレビュー事業として、長崎大学病院臨床研究審査委員会のレビューを受けたことを記録する。

（長崎大学病院臨床研究審査委員会 陪席者）

委員：福島 千鶴 先生

事務局：中島 佐和子 先生、天本 翔子 先生、矢野 美喜 様、齋藤 圭 様、青田 幸三 様